

Сроки назначения двойной антитромбоцитарной терапии при остром коронарном синдроме: проблема доступности коронарного шунтирования для пациентов

Головина Т. С., Неверова Ю. Н., Тарасов Р. С.

Целесообразность максимально раннего назначения двойной антитромбоцитарной терапии в группе пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, где доминирующей стратегией лечения является чрескожное коронарное вмешательство, определено и доказано: оно улучшает результаты лечения посредством снижения рисков неблагоприятных ишемических событий, включая тромбоз стента и инфаркт миокарда.

В настоящей статье приводится детальный анализ доказательной базы и актуальных рекомендаций по обоснованности и срокам назначения двойной антитромбоцитарной терапии при различных формах острого коронарного синдрома. Делается акцент на противоречиях, касающихся раннего назначения двойной антитромбоцитарной терапии при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST. Приводится обоснование назначения двойной антитромбоцитарной терапии при данной патологии только после выполнения коронарографии и определения стратегии реваскуляризации, что должно увеличить доступность операции коронарного шунтирования для пациентов.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, двойная антитромбоцитарная терапия, коронарное шунтирование, сроки назначения антиагрегантов.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия.

Головина Т. С. — к.м.н., врач кардиолог кардиохирургического отделения, ORCID: 0000-0002-9007-9108, Неверова Ю. Н.* — к.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения, м.н.с. лаборатории реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза, ORCID: 0000-0001-7016-0518, Тарасов Р. С. — д.м.н., зав. лабораторией реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза, ORCID: 0000-0003-3882-709X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): yuli4cka.n@yandex.ru

ДАТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, КАГ — коронароангиография, КШ — коронарное шунтирование, ОКС — острый коронарный синдром, ОКСбпСТ — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, ОКСнСТ — острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, ОШ — отношение шансов, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Рукопись получена 30.03.2020

Рецензия получена 05.05.2020

Принята к публикации 21.05.2020



Для цитирования: Головина Т. С., Неверова Ю. Н., Тарасов Р. С. Сроки назначения двойной антитромбоцитарной терапии при остром коронарном синдроме: проблема доступности для пациентов коронарного шунтирования. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(8):3812. doi:10.15829/1560-4071-2020-3812

Timing of dual antiplatelet therapy in acute coronary syndrome: a problem of coronary artery bypass grafting accessibility for patients

Golovina T. S., Neverova Yu. N., Tarasov R. S.

The feasibility of dual antiplatelet therapy as early as possible in patients with ST-segment elevation acute coronary syndrome, where percutaneous coronary intervention is recommended, has been proven: it improves treatment outcomes by reducing the risk of adverse ischemic events, including stent thrombosis and myocardial infarction.

This article provides a detailed analysis of the evidence data and current recommendations on the validity and timing of dual antiplatelet therapy for acute coronary syndrome. The emphasis is made on the controversy regarding the early dual antiplatelet therapy in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. The rationale for using dual antiplatelet therapy only after coronary angiography and determining the revascularization strategy is described, which should increase the accessibility of coronary artery bypass graft surgery for patients.

Key words: acute coronary syndrome, dual antiplatelet therapy, coronary artery bypass grafting, timing of antiplatelet therapy.

Relationships and Activities: none.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.

Golovina T. S. ORCID: 0000-0002-9007-9108, Neverova Yu. N.* ORCID: 0000-0001-7016-0518, Tarasov R. S. ORCID: 0000-0003-3882-709X.

*Corresponding author: yuli4cka.n@yandex.ru

Received: 30.03.2020 **Revision Received:** 05.05.2020 **Accepted:** 21.05.2020

For citation: Golovina T. S., Neverova Yu. N., Tarasov R. S. Timing of dual antiplatelet therapy in acute coronary syndrome: a problem of coronary artery bypass grafting accessibility for patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(8):3812. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3812

Двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТ) (ацетилсалициловая кислота в сочетании с ингибитором рецепторов P2Y₁₂) является основой для лечения пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС)

независимо от того, подвергаются ли они инвазивному вмешательству или им проводится медикаментозная терапия. Актуальные рекомендации по антитромбоцитарной терапии при ОКС говорят о том, что

терапия тикагрелором/клопидогрелом при инвазивном подходе (чрескожное коронарное вмешательство, ЧКВ) должна начинаться как можно раньше (Класс рекомендаций IIa) [1].

Известно, что при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST (ОКСпST), подавляющее количество пациентов являются кандидатами для выполнения первичного ЧКВ в кратчайшие сроки, поэтому раннее назначение ДАТ таким пациентам необходимо, в т.ч. и для профилактики тромбоза стента. В отличие от пациентов с ОКСпST, пациенты с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбпST) являются более разнородной группой больных, представляющих большие сложности при выборе оптимальной стратегии реваскуляризации, которая может включать не только ЧКВ, но и коронарное шунтирование (КШ). Доля пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий и/или стенозом ствола левой коронарной артерии в этой группе пациентов превышает 50%, что позволяет рассматривать КШ в качестве целесообразного способа реваскуляризации, в особенности, при выраженности коронарного атеросклероза по шкале SYNTAX Score ≥ 23 баллов и при сахарном диабете [2]. Назначение ДАТ пациентам с ОКСбпST до выполнения коронароангиографии (КАГ) и определения тактики лечения, приводит к существенному возрастанию рисков геморрагических осложнений в случае выбора КШ, как наиболее целесообразной опции реваскуляризации. Более того, в реальной клинической практике назначенная пациенту ДАТ нередко может быть дополнительным аргументом для отказа в выполнении КШ, в то время как ЧКВ далеко не во всех случаях является оправданным способом реваскуляризации.

В связи с вышеизложенным закономерно возникает вопрос о том, насколько в действительности рутинное назначение ДАТ пациентам с ОКСбпST до выполнения КАГ и определения оптимальной стратегии реваскуляризации целесообразно в отношении соблюдения баланса между снижением тромботических рисков, с одной стороны, и возрастанием геморрагических рисков при уменьшении доступности операции КШ, с другой.

Доказательная база преимуществ раннего назначения ДАТ при ОКС

Современные тенденции определяют стратегию, при которой дезагрегантные препараты (как правило, ингибиторы рецептора P2Y₁₂) назначаются пациентам с ОКС перед выполнением КАГ. Это может быть в машине скорой помощи (догоспитальный этап), в приемном отделении, кардиологическом отделении или даже в рентген-операционной перед КАГ.

Stojkovic S в своем исследовании доказал, что выраженная активация тромбоцитов крови происхо-

дит именно в острой фазе ОКС. Кроме того, сама процедура ЧКВ активирует тромбоциты. Потому ДАТ уменьшает развитие периоперационного инфаркта миокарда (ИМ), снижает риск развития интраоперационного и острого тромбоза стента, снижает риски ишемических осложнений при ожидании пациентами операции КШ [3].

По мнению Patti G, et al. [4, 5], назначение нагрузочной дозы клопидогрела 600 мг после КАГ и предварительно перед проведением ЧКВ, ввиду медленного влияния клопидогрела на агрегацию тромбоцитов, может привести к возрастанию риска тромбоза стента к окончанию инвазивной процедуры. Основываясь на этом, авторы высказываются о целесообразности предварительного назначения клопидогрела. Стратегия предварительного назначения клопидогрела отражена и в исследованиях ISAR-REACT. В ходе большинства исследований стандартно назначалась высокая нагрузочная доза клопидогрела (600 мг) не менее чем за 2 ч до инвазивной процедуры. Применение ингибиторов гликопротеиновых рецепторов Пб/Ша не привело к снижению риска развития тромботических осложнений и улучшению результатов. В исследованиях ISAR-REACT2 (оценивались пациенты с ОКС без повышения уровня биомаркеров некроза, перенесшие ЧКВ) [6, 7] и ISAR-REACT4 (пациентов с ОКСбпST, подвергшихся ЧКВ [8] (абциксимаб + нефракционированный гепарин по сравнению с бивалирудином) было показано, что абциксимаб не улучшал результатов, что косвенно поддерживало целесообразность раннего назначения ингибиторов P2Y₁₂.

Возникает очевидный вопрос о возможности мониторинга функции тромбоцитов для соблюдения баланса между снижением рисков ишемических осложнений, с одной стороны, и геморрагическими рисками, с другой. Известно большое количество тестов, оценивающих маркеры агрегации тромбоцитов (анализ VerifyNow, агрегатометрия импеданса) или адгезию тромбоцитов при высоком напряжении сдвига (анализатор функции тромбоцитов-100), вязкоупругостные измерения (тромбоэластография, картирование тромбоцитов), проточная цитометрия и оценка метаболитов тромбоксана. Wadowski P провел исследование, в котором оценивали степень агрегации тромбоцитов путем стимуляции взаимодействия с аденозиндифосфатом, арахидоновой кислотой, коллагеном, эпинефрином и пептидом, активирующим рецептор тромбина-6, у 323 пациентов, получавших двойную дезагрегантную терапию с ежедневным приемом аспирина (100 мг/сут.) и клопидогрела (75 мг/сут.) — группа 1, аспирина и прасугрела (10 мг/сут.) — группа 2, или аспирина и тикагрелора (180 мг/сут.) — группа 3. В 1-й группе 69 пациентов (27%) получали постоянную терапию клопидогрелом (75 мг/сут.) и не получали

нагрузочной дозы, 115 пациентов (44,9%) приняли нагрузочную дозу клопидогрела 300 мг за 24 ч до вмешательства и 72 пациента (28,1%) приняли нагрузочную дозу клопидогрела 600 мг/сут. процедуры не менее чем за 2 ч до вмешательства. В этой группе выполнялось плановое ЧКВ со стентированием. В группе 2 и 3 выполнялось срочное ЧКВ по поводу ОКС. Во 2-й группе все пациенты получили 60 мг прасугрела, а затем прасугрела 10 мг/сут., а в 3-й группе — 180 мг тикагрелора, а затем 90 мг тикагрелора 2 раза/сут. Наибольшая агрегация отмечена при стимуляции арахидоновой кислотой (клопидогрел 36,5%; прасугрел/тикагрелор 100%) и аденозиндифосфатом (клопидогрел 21,7%; прасугрел/тикагрелор 100%). Наименьшая агрегация наблюдалась после стимуляции взаимодействия тромбоцитов с коллагеном и пептидом, активирующим рецептор тромбоина-6, у пациентов, получавших клопидогрел, и после стимуляции тромбоцитов коллагеном и адреналином у пациентов, получавших прасугрел и тикагрелор. Автор делает вывод о том, что пути активации тромбоцитов, которые не ингибируются стандартной антитромбоцитарной терапией, позволяют персистировать тромбоцитам и могут быть ответственными за неблагоприятные ишемические события [9, 10].

Рандомизированные исследования по этому вопросу пришли к неутешительному мнению. Имеющиеся результаты не демонстрируют пользы от мониторинга функции тромбоцитов при выявлении пациентов с недостаточным или избыточным ответом на ДАТ. Соответственно, оценка функции тромбоцитов не может быть рекомендована для управления ДАТ. Такой подход может быть полезным только в определенных ситуациях (например, у пациентов с повторными неблагоприятными кардиоваскулярными событиями) если результаты могут изменить стратегию лечения. Это также может быть полезно для пациентов, ожидающих выполнения КШ и принимающих ДАТ [1].

Логично предположить, что раннее применение ингибиторов P2Y₁₂ (до КАГ и проведения ЧКВ) снизит риск развития ишемических осложнений, но не стоит забывать тот факт, что для наступления эффекта ДАТ необходимо не менее 30-60 мин для достижения ингибирования тромбоцитов. Выбор оптимального временного интервала для назначения антитромбоцитарной терапии осложняется и тем, что тромбоциты принимают участие не только в первичном гемостазе, но и являются медиаторами ишемических осложнений, а уровень гипоагрегации (ингибирования тромбоцитов) в момент проведения ЧКВ коррелирует с рисками возникновения таких осложнений, как тромбообразование и кровотечения [11].

По результатам исследования PLATO [12], включающего 18624 больных с ОКСбпСТ и ОКСпСТ, рандомизированных в группу тикагрелора или группу

клопидогрела (300-600 мг нагрузочная доза), независимо от выбранной стратегии лечения (инвазивные вмешательства — ЧКВ или КШ или неинвазивное лечение) было выявлено, что тикагрелор достоверно снижал риск развития ишемических осложнений (9,8 и 11,7%, соответственно; отношение шансов (ОШ) 0,84 при 95% доверительном интервале (ДИ) от 0,77 до 0,92) по сравнению с клопидогрелом. Оценивались стандартные первичные конечные точки. Не было выявлено статистически значимой разницы по частоте крупных кровотечений (как связанных, так и не связанных с КШ) (11,6% vs 11,2%; ОШ 1,04 при 95% ДИ от 0,95 до 1,13), но отмечено увеличение частоты кровотечений, не связанных с проведением КШ, на фоне терапии тикагрелором (4,5 и 3,8%, соответственно; ОШ 1,19 при 95% ДИ от 1,02 до 1,38). Дизайн исследования не учитывал предварительное лечение дезагрегантами, поэтому все пациенты получали исследуемый препарат перед ЧКВ, и интервал времени от приема препарата до инвазивной процедуры составил в среднем 0,25 ч при ОКСпСТ и 3,6-3,9 ч при ОКСбпСТ. По результатам исследования PLATO [12, 13] рекомендовано применять тикагрелор для пациентов с умеренным и высоким риском развития ишемических осложнений независимо от начальной стратегии лечения, включая лечение клопидогрелом.

Имеющаяся в литературе существенная доказательная база, свидетельствующая о пользе раннего назначения ДАТ при ОКСпСТ, нашла отражение в рекомендациях Американской ассоциации кардиологов по лечению пациентов с ОКСпСТ 2016г. В них предписывается назначать ингибиторы P2Y₁₂ как можно раньше или во время первичного ЧКВ (класс IB). Однако при использовании слова “или” в руководящих указаниях не указывается, предпочтительнее ли “как можно раньше”, чем “во время первичного ЧКВ” [14].

Основной проблемой, которая стоит перед кардиологами при назначении ДАТ, является соблюдение баланса между нивелированием риска ишемических осложнений при снижении риска кровотечений. Reddy S в своем исследовании сравнил затраты на пациентов при ОКСбпСТ благодаря исследованию Monte Carlo simulation. Группы были сформированы в зависимости от режима дезагрегантной терапии: двойная (ацетилсалициловая кислота в сочетании с ингибиторами P2Y₁₂) или тройная (с добавлением ингибиторов Gp IIb/IIIa). Каждая группа принимала препараты в рамках стратегии “pretreatment angiography”, т.е. до определения стратегии лечения: ЧКВ, КШ, консервативная тактика. Оценивались основные неблагоприятные кардиоваскулярные события, кровотечение в течение 30 дней. Результат оказался ожидаемым: двойная и тройная дезагрегантная терапия одинаково хорошо снижала риск ишемических сердечно-сосудистых событий, но при этом повы-

шался риск кровотечений (ЧКВ 3,74% и КШ 6,15% при ДАТ; ЧКВ 5,96% и КШ 53% при тройной терапии). Объяснить эти данные можно тем, что ингибиторы Gr IIb/IIIa по-прежнему играют важную роль в лечении пациентов с ОКС, но применение их оправдано только в тех случаях, когда риск развития ишемии значительно превышает риск кровотечения. Автор не указывает, в какие именно сроки после выполнения КАГ выполнялось КШ, но при использовании ДАТ количество кровотечений при выполнении КШ и ЧКВ было не столь значительным [15].

Таким образом, существует убедительная доказательная база, свидетельствующая о целесообразности раннего (перед выполнением КАГ) назначения ДАТ в группе пациентов с ОКСпST, где доминирующей стратегией лечения является ЧКВ. Как можно более раннее назначение ДАТ пациентам с ОКСпST улучшает результаты лечения посредством снижения рисков неблагоприятных ишемических событий, включая тромбоз стента и ИМ. В то же время вопрос о целесообразности раннего назначения ДАТ пациентам с ОКСбпST, в значительной части случаев, являющихся кандидатами для выполнения КШ, менее однозначен. Далее будет представлена доказательная база, свидетельствующая о наличии противоречий в данном вопросе и демонстрирующая ряд преимуществ отсроченного назначения ДАТ при ОКСбпST.

Доказательная база преимуществ назначения ДАТ при ОКС после выполнения КАГ и определения стратегии реваскуляризации миокарда

Обратная сторона раннего (до выполнения КАГ) назначения ДАТ пациентам с ОКСбпST состоит в том, что у значительного количества пациентов с ОКСбпST при многососудистом и/или стволовом поражении коронарных артерий с показателем SYNTAX Score ≥ 23 баллов, при диффузном кальцинированном поражении венечных сосудов, сахарном диабете возникает потребность в срочном КШ. Для плановой кардиохирургии вопрос решен: рекомендации говорят о том, что отмена тикагрелора должна быть не менее чем за 3 дня, клопидогрела не менее чем за 5 дней, а прасугрела — за 7 дней до планируемого оперативного вмешательства (Класс IIa) [2, 16]. Однако в случаях, когда речь идет о пациентах с ОКСбпST крайне высокого или высокого риска (в данных ситуациях реваскуляризация должна быть выполнена в течение 2 ч и 24 ч, соответственно), отменить антиагреганты заранее для снижения риска геморрагических осложнений невозможно. Возникает вопрос о том, насколько действительно с точки зрения соотношения пользы и рисков в рутинной практике оправдано раннее назначение ДАТ пациентам, в значительном числе случаев являющихся кандидатами для выполнения полной реваскуляризации миокарда при помощи КШ.

Известно, что после назначения нагрузочной дозы ингибиторов P2Y₁₂, максимальный уровень ингибирования тромбоцитов обычно наблюдается в течение нескольких часов. В частности, для клопидогрела начало эффекта происходит через 2–6 ч, для прасугрела через 30 мин — 4 ч, для тикагрелора через 30 мин — 2 ч, для кангрелора через 2 мин [17]. Таким образом, можно предположить, что за счет быстрого начала действия современных препаратов нагрузочную дозу можно отложить до того момента, как будет известна коронарная анатомия. Следует отметить, что рандомизированные исследования для приема прасугрела доступны только для пациентов с ОКСбпST, а терапия тикагрелором изучалась в основном у пациентов с ОКСпST.

Прасугрел — один из наиболее эффективных ингибиторов рецепторов P2Y₁₂ с необратимым механизмом действия. В ходе исследования TRITON-TIMI 38 сравнивалась эффективность прасугрела и клопидогрела у пациентов с ОКС, подвергшихся ЧКВ. Исследование включало 13608 пациентов с ОКС, в т.ч. пациентов с нестабильной стенокардией, ОКСбпST и ОКСпST. Исследование доказало, что прасугрел при назначении непосредственно перед ЧКВ снижал риск развития ишемических осложнений на 9,9% по сравнению с клопидогрелом 12,1% (ОШ 0,81 при 95% ДИ от 0,73 до 0,90 для первичной комбинированной конечной точки исследования), что сопровождалось повышенным риском больших кровотечений (2,4 и 1,8%, соответственно; ОШ 1,32 при 95% ДИ от 1,03 до 1,68; $p < 0,05$). Данное исследование имело ряд ограничений, связанных со следующими факторами: большинству пациентов назначали лечение (прасугрел и клопидогрел) только после КАГ, непосредственно перед ЧКВ (и даже пациенты ОКСпST получали исследуемый препарат во время проведения ЧКВ), а сравниваемый препарат клопидогрел назначался в дозе 300 мг, а не 600 мг, которая являлась уже предпочтительной в клинической практике на момент проведения исследования [18, 19].

В двух других известных рандомизированных исследованиях наравне с другими параметрами оценивался и прием антиагрегантных препаратов до проведения КАГ: тикагрелор у пациентов с ОКСпST (ATLANTIC), и ACCOAST у пациентов с ОКСбпST — применение прасугрела, где когорта пациентов была разделена на временные промежутки до лечения (от 0,1 до 2,5 ч, от 2,5 до 3,9 ч, от 3,9 до 13,6 ч и $> 13,6$ ч). Было установлено, что ни одна из конечных точек не зависела от времени приема препарата. Кроме того, отсрочка в приеме прасугрела (после проведения КАГ) не повлияла на частоту кровотечений при инвазивном подходе ($p = 0,37$) [20, 21]. Таким образом, исследование показало, что предварительное (перед проведением инвазивного вмешательства КАГ/ЧКВ) назначение прасугрела при ОКСбпST не только непо-

лезно, но даже оказалось небезопасным по сравнению с назначением прасугрела непосредственно перед ЧКВ. Остается открытым вопрос о том, можно ли экстраполировать полученные результаты о назначении прасугрела на другие ингибиторы рецепторов P2Y₁₂, поскольку аналогичные сведения для пациентов с ОКСбпСТ отсутствуют.

Интересными представляются данные объединенного анализа трех исследований (CHAMPION-PLATFORM, CHAMPION-PCI, и CHAMPION-PHOENIX), где проводилось сравнение эффективности кангрелора и контрольного препарата (клопидогрела или плацебо) для предотвращения тромботических осложнений во время и после ЧКВ. Основными показаниями для проведения ЧКВ были ИМ с подъемом сегмента ST (11,6%), ОКСбпСТ (57,4%) и стабильная форма ишемической болезни сердца (31%). Оценка эффективности препарата проводилась для 24910 пациентов. Летальный исход, ИМ и повторную реваскуляризацию по причине ишемии или тромбоза стента через 48 ч, считали основными критериями эффективности препарата. Напротив, развитие через 48 ч тяжелого или представляющего угрозу для жизни кровотечения, связанного с шунтированием любых сосудов, кроме коронарных артерий, являлось основным критерием безопасности препарата. Тяжесть кровотечений оценивалась в соответствии с критериями GUSTO. Во всех 3 испытаниях кангрелор вводился сразу перед ЧКВ с последующим переходом на прием клопидогрела. Основным результатом исследования гласит, что применение препарата кангрелор снижало вероятность неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, являющихся основными критериями оценки, на 19% (3,8% в группе кангрелора по сравнению с 4,7% в контрольной группе; ОШ 0,81 при 95% ДИ от 0,71 до 0,91; $p=0,0007$), а вероятность развития тромбоза стента — на 41% (0,5 и 0,8%; ОШ 0,59 при 95% ДИ от 0,43 до 0,80; $p=0,0008$). Кангрелор также снижал риск возникновения вторичных критериев оценки (смерть без учета причин, ИМ или реваскуляризация по причине ишемии через 48 ч) на 19% (3,6 и 4,4%; отношение рисков 0,81 при 95% ДИ от 0,71 до 0,92; $p=0,0014$). Показатели эффективности были единообразными для всех исследований и основных подгрупп пациентов. Положительные результаты сохранялись в течение 30 дней. Достоверных различий по критерию оценки безопасности препарата между группами не выявлено (0,2% в обеих группах), так же как и по частоте умеренных кровотечений по классификации GUSTO (0,6 и 0,4%) и по частоте случаев переливания крови (0,7% vs 0,6%); однако в группе кангрелора наблюдалось увеличение частоты слабых кровотечений по классификации GUSTO (16,8% vs 13%; $p<0,0001$). Подводя итоги, можно с уверенностью заявить, что кангрелор снижал частоту развития тромботических

осложнений при ЧКВ, но увеличивал частоту кровотечений по сравнению с контрольной группой (в которой применялись клопидогрел или плацебо) [22, 23]. Эти результаты позволяют предположить, что назначение препарата кангрелор непосредственно перед ЧКВ (после проведенной КАГ и принятия решения об оптимальной стратегии реваскуляризации) является перспективной опцией по сравнению с рутинным назначением ДАТ пациентам с ОКСбпСТ, т.к. значительной части этих пациентов раннее назначение ДАТ может стать препятствием к своевременному и безопасному выполнению операции КШ.

Крупное рандомизированное исследование ATLANTIC было разработано специально для сравнения догоспитальной терапии тикагрелором (в отделении скорой помощи или в приемном отделении) с назначением тикагрелора в рентген-операционной для пациентов с ОКСпСТ. Вторичной конечной точкой был тромбоз стента через 30 дней, который при назначении препарата в стационаре составил 11 случаев (1,2%), а при начале лечения на догоспитальном этапе не превысил 0,19% ($p=0,02$). Снижение риска тромбоза стента не сопровождалось тенденцией к снижению комбинированной конечной точки (смерти, ИМ, инсульта или повторной незапланированной реваскуляризации) и было схожим в группах, которые получили тикагрелор на дооперационном этапе и не получили его (4,5% vs 4,4%, $p=0,91$). Фактически в группе с догоспитальным приемом препарата была обнаружена более высокая смертность через 30 дней (3,3% vs 2,0%, $p=0,08$). Таким образом, в ATLANTIC произошло удивительное несоответствие между тромбозом стента и смертностью. Интересно, что этот неоднозначный вывод был также найден в испытании DAPT, в котором большая продолжительность ДАТ снижала тромбоз стента, но увеличивала смертность. Оба вывода остаются необъясненными и требуют дальнейших исследований.

Кроме того, следует помнить о том, что 10% пациентов в исследовании ATLANTIC не получили реваскуляризацию (ни ЧКВ, ни КШ), что было связано с неправильным диагнозом на догоспитальном этапе. Поскольку у некоторых пациентов с дискомфортом в груди, связанным с инфарктом, было обнаружено расслоение аорты, требующее неотложной операции, становится ясным, что следует избегать догоспитального назначения тикагрелора (или любых пероральных ингибиторов рецепторов P2Y₁₂) в случаях с сомнительным диагнозом ОКС [20].

В актуальных рекомендациях при ОКСпСТ предписывают назначать ингибиторы рецепторов P2Y₁₂ во время “первого медицинского контакта” или “как можно раньше”, не обращая внимания на то, относится ли это к машине скорой помощи, приемному

отделению или рентген-операционной. Тем не менее, в отношении пациентов с ОКСбпСТ утверждается, что “оптимальные сроки назначения тикагрелора или клопидогрела пациентам, определенным на инвазивную стратегию, не были должным образом исследованы” и что никакие рекомендации “за” или “против” догоспитального назначения препаратов не были сформулированы окончательно. Однако в отношении прасугрела четко говорится, что на основании результатов исследования ACCOAST назначение прасугрела пациентам с неизвестной коронарной анатомией не рекомендуется [23–26].

Таким образом, представленные противоречия в отношении сроков назначения ДАТ для пациентов с ОКСбпСТ привели к тому, что рекомендации Американской ассоциации кардиологов по лечению пациентов с ОКСбпСТ 2016г предписывают применять ингибиторы P2Y₁₂ до процедуры ЧКВ, не комментируя, когда именно это должно происходить [13, 24, 25].

Настоящая работа выполняется в рамках поискового научного исследования “Аорто-коронарное шунтирование, как метод реваскуляризации для пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST”. Основной гипотезой проводимого исследования является положение о том, что КШ, имеющее преимущество перед ЧКВ в достижении максимально полной реваскуляризации со снижением резидуального SYNTAX Score, оказывает существенное положительное влияние на ближайший и отдаленный прогноз у пациентов с ОКСбпСТ в виде снижения неблагоприятных кардиоваскуляр-

ных событий. С целью увеличения доступности КШ и снижения риска геморрагических осложнений ДАТ пациентам назначается только после выполнения КАГ и определения стратегии реваскуляризации миокарда.

Заключение

Вопрос о сроках назначения ингибиторов рецепторов P2Y₁₂ в составе ДАТ у пациентов с ОКСбпСТ является в большей степени решенным, целесообразно назначать ДАТ как можно раньше, начиная с первого контакта пациента с медперсоналом и установки диагноза. Тогда как в отношении пациентов с ОКСбпСТ данная проблема остается областью продолжающихся дискуссий. Существует явный дефицит исследований, касающихся оптимальных сроков назначения ДАТ для пациентов с ОКСбпСТ в контексте выбора оптимальной стратегии реваскуляризации миокарда, доступности и безопасности операции КШ. Можно говорить о высокой актуальности исследований, которые были бы направлены на изучение эффективности и безопасности сроков назначения современных “быстро действующих” дезагрегантных препаратов в аспекте соотношения пользы и рисков (геморрагических и ишемических) при лечении пациентов с ОКСбпСТ, требующих не только выполнения ЧКВ в рамках инвазивной стратегии, но и КШ.

Отношения и деятельность: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. Special article 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2018;71(1):42. doi:10.1016/j.rec.2017.11.020.
- 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(8):151-226. (In Russ.) Рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда 2018. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(8):151-226. doi:10.15829/1560-4071-2019-8-151-226.
- Stojkovic S, Nossent A, Haller P. MicroRNAs as Regulators and Biomarkers of Platelet Function and Activity in Coronary Artery Disease. *Thromb Haemost*. 2019;19(10):1563-72. doi:10.1055/s-0039-1693702.
- Patti G, Pasceri V, Mangiacapra F, et al. Efficacy of Clopidogrel Reloading in Patients With Acute Coronary Syndrome Undergoing Percutaneous Coronary Intervention During Chronic Clopidogrel Therapy (From the Antiplatelet Therapy for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty [ARMYDA-8 RELOAD-ACS] Trial). *Am J Cardiol*. 2013;112(2):162-8. doi:10.1016/j.amjcard.2013.03.008.
- von Beckerath N, Taubert D, Pogatsa-Murray G, et al. Absorption, metabolism, and antiplatelet effects of 300-, 600-, and 900-mg loading doses of clopidogrel: results of the ISAR-CHOICE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) Trial. *Circulation*. 2005;112:2946-50. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.559088.
- Schulz S, Angiolillo DJ, Antoniucci D. Randomized comparison of ticagrelor versus prasugrel in patients with acute coronary syndrome and planned invasive strategy design and rationale of the Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment (ISAR-REACT) 5 trial. *J Cardiovasc Transl Res*. 2014;7(1):91-100. doi:10.1007/s12265-013-9527-3.
- Schulz S, Mehilli J, Ndrepepa G. Influence of Abciximab on Evolution of Left Ventricular Function in Patients With non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndromes Undergoing PCI After Clopidogrel Pretreatment: Lessons From the ISAR-REACT 2 Trial. *Clin Res Cardiol*. 2011;100(8):691-9. doi:10.1007/s00392-011-0299-y.
- Kastrati A, Neumann FJ, Schulz S, et al. ISAR-REACT Trial Investigators. Abciximab and heparin versus bivalirudin for nonST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2011;365:1980-9. doi:10.1056/NEJMoa1109596.
- Wadowski P, Eichelberger B, Kopp CW. Disaggregation Following Agonist-Induced Platelet Activation in Patients on Dual Antiplatelet Therapy. *J Cardiovasc Transl Res*. 2017;10(4):359-67. doi:10.1007/s12265-017-9746-0.
- Nishikawa M, Takeda Y, Isomura N. Association Between High Platelet Reactivity Following Dual Antiplatelet Therapy and Ischemic Events in Japanese Patients With Coronary Artery Disease Undergoing Stent Implantation. *J Atheroscler Thromb*. 2020;27(1):13-24. doi:10.5551/jat.48934.
- Motovska Z, Hlinomaz O, Kala P. 1-Year Outcomes of Patients Undergoing Primary Angioplasty for Myocardial Infarction Treated With Prasugrel Versus Ticagrelor. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(4):371-81. doi:10.1016/j.jacc.2017.11.008.
- Lindholm D, Varenhorst C, Cannon CP. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome with or without revascularization: results from the PLATO trial. *Eur Heart J*. 2014;35(31):2083-93. doi:10.1093/eurheartj/ehu160.
- Sibbing D, Kastrati A, Berge PB. Pre-treatment with P2Y₁₂ inhibitors in ACS patients: who, when, why, and which agent? *Eur Heart J*. 2016;37(16):1284-95. doi:10.1093/eurheartj/ehv717.
- Bittl J, Baber U, Bradley S, Wijeyesundara D. Duration of Dual Antiplatelet Therapy: A Systematic Review for the 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(10):1116-39. doi:10.1016/j.jacc.2016.03.512.
- Reddy S, Mathew M, Patel N. Analyzing the Efficacy and Cost-effectiveness of Antiplatelet Therapy in Unstable Angina/Non-ST Elevation Myocardial Infarction: A Decision Analysis. *Cureus*. 2019;11(8):e5321. doi:10.7759/cureus.5321.
- Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC / EACTS guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society

- of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J.* 2014;35:2541-619.
17. Motovska Z., Kala P. Benefits and risks of clopidogrel use in patients with coronary artery disease: evidence from randomized studies and registries. *Clin Ther.* 2008;30 Pt 2:2191-202. doi: 10.1016/j.clinthera.2008.12.001.
 18. Udell JA, Braunwald E, Antman EM. Prasugrel versus clopidogrel in patients with ST-segment elevation myocardial infarction according to timing of percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 subgroup analysis (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38). *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7(6):604-12. doi:10.1016/j.jcin.2014.01.160.
 19. Silvain J, Rakowski T, Lattuca B, Liu Z. Interval From Initiation of Prasugrel to Coronary Angiography in Patients With Non-ST-Segment. *Am Coll Cardiol.* 2019 Mar 5;73(8):906-14. doi:10.1016/j.jacc.2018.11.055.
 20. Montalescot G, Silvain J, Lassen JF, Bolognese L. ATLANTIC Investigators. Prehospital ticagrelor in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2014;371:1016-27. doi:10.1056/NEJMoa1407024.
 21. Zeymer U, Montalescot G, Ardissino D, Bolognese L. Optimal timing of initiation of oral P2Y₁₂-receptor antagonist therapy in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes. Lessons learnt from the ACCOAST-trial. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2016;5(3):282-8. doi:10.1177/2048872615584076.
 22. Vaduganathan M, Harrington RA, Stone GW. Short- and long-term mortality following bleeding events in patients undergoing percutaneous coronary intervention: insights from four validated bleeding scales in the CHAMPION trials. *Euro Intervention.* 2018;13(15):e1841-e1849. doi:10.4244/EIJ-D-17-00723.
 23. Bhatt DL, Stone GW, Mahaffey KW, et al. CHAMPION PHOENIX Investigators. Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events. *N Engl J Med.* 2013;368:1303-13. doi:10.1056/NEJMoa1300815.
 24. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37(3):267-315. doi:10.1093/eurheartj/ehv320.
 25. Alfredsson J, Neely B, Neely ML. Predicting the Risk of Bleeding During Dual Antiplatelet Therapy After Acute Coronary Syndromes. *Heart.* 2017;103(15):1168-76. doi:10.1136/heartjnl-2016-310090.
 26. McCreight M.S., Lambert-Kerzner A., O'Donnell C.I. et al. Improving anti-platelet therapy adherence in the Veterans Health Administration: A randomized multi-site hybrid effectiveness-implementation study protocol. *Contemp Clin Trials.* 2019;77:104-110. doi:10.1016/j.cct.2018.12.005.